

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Finasterid i dutasterid pripadaju skupini lijekova koji se zovu inhibitori 5-alfa reduktaze (5-ARI). 5-ARI blokira enzim 5-alfa-reduktazu, čime se smanjuje pretvorba testosterona u njegov aktivni oblik, dihidrotestosteron (DHT). DHT ima važnu ulogu u nekoliko bolesti ili stanja, uključujući androgenu alopeciju u muškaraca (MAA) i benignu hiperplaziju prostate (BPH).

Tableta finasterida od 1 mg odobrena je u Europskoj uniji (EU) 1998. i dostupna je za oralnu primjenu za liječenje muškaraca u dobi od 18 do 41 godine s ranim stadijem gubitka kose (poznato i kao MAA). Od 2020. finasterid je odobren i za topikalnu primjenu, posebno za primjenu na koži kao sprej za kožu u obliku otopine jačine 2,275 mg/ml s istom indikacijom. Za potrebe ovih znanstvenih zaključaka izrazi „topikalna primjena” i „primjena na koži” upotrebljavaju se kao sinonimi. Osim toga, finasterid je od 1992. odobren u jačini od 5 mg za oralnu primjenu za simptomatsko liječenje BPH-a i za sprječavanje uroloških događaja. Finasterid od 5 mg za oralnu primjenu odobren je i u kombinaciji sa sildenafilom, inhibitorom fosfodiesteraze tipa 5 ili tamsulozinom, alfa-blokatorom, u istim indikacijama.

U EU-u je 2001. kapsula dutasterida od 0,5 mg odobrena za oralnu primjenu i indicirana je za liječenje simptomatskog BPH-a kako bi se ublažili simptomi i smanjio rizik od akutne urinarne retencije te potencijalne potrebe za kirurškim zahvatom. Dutasterid je također odobren u kombinaciji s tamsulozinom za istu indikaciju.

Na temelju podataka ocijenjenih u postupku kumulativna izloženost pacijenata u svijetu procjenjuje se na 270 756 672,5 pacijent-godina za lijekove koji sadrže finasterid i koji se upotrebljavaju kao monoterapija i 82 197 163,81 pacijent-godina za lijekove koji sadrže dutasterid i koji se upotrebljavaju kao monoterapija. Na temelju podataka iz najnovijeg postupka jedinstvene ocjene periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUSA) za finasterid (datum zaključavanja baze podataka: 31. kolovoza 2023.), procjenjuje se da je kumulativna izloženost bolesnika lijekovima koji sadrže finasterid od 5 mg za oralnu primjenu tri puta veća nego za lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg za oralnu primjenu.

Iako je rizik od psihijatrijskih poremećaja već poznat za lijekove koji sadrže finasterid, u okviru postupka podjele rada za izmjenu (SE/H/xxxx/WS/728) 2024. donesen je zaključak o uključivanju suicidalnih misli kao nuspojave u informacije o lijeku izvornih lijekova koji sadrže finasterid od 1 mg (Propecia) i finasterid od 5 mg (Proscar) za oralnu primjenu s učestalošću „nije poznata”.

U Francuskoj se od 2019. provode mjere minimizacije rizika koje se odnose na rizike od psihijatrijskih i seksualnih poremećaja povezanih s primjenom finasterida od 1 mg za oralnu primjenu (uključujući upozorenje na vanjskom pakiranju, informativni list za bolesnike, poseban odjeljak na mrežnom mjestu nacionalne agencije i izravne informacije koje se liječnicima šalju e-poštom). Međutim, slučajevi psihijatrijskih poremećaja, uključujući suicidalne misli i seksualnu disfunkciju, i dalje se prijavljuju na nacionalnoj razini. Stoga je Francuska smatrala da je potrebno ponovno ocijeniti sve dostupne podatke o suicidalnim mislima i samoubojstvu povezanim s lijekovima koji sadrže finasterid od 1 mg za oralnu primjenu te njihov učinak na omjer koristi i rizika tih lijekova. Francuska je također smatrala da bi opseg pregleda trebao uključivati lijekove koji sadrže finasterid od 5 mg, kao i lijekove koji sadrže dutasterid s obzirom na mehanizam djelovanja zajednički skupini lijekova 5-ARI.

Francuska (ANSM) je 13. rujna 2024. pokrenula postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka o farmakovigilanciji i zatražila od PRAC-a da procijeni učinak prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže finasterid i dutasterid te da izda preporuku o tome treba li relevantna odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili ukinuti.

PRAC je 8. svibnja 2025. donio preporuku koju je zatim razmotrio CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

## **Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a**

PRAC je razmotrio sve dostupne podatke u vezi sa sigurnosnim pitanjima koja se odnose na suicidalne misli i ponašanja povezana s primjenom lijekova koji sadrže finasterid i dutasterid. To je uključivalo odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku, podatke iz kliničkih ispitivanja, spontanijh prijava i iz literature, nekliničke podatke kao i intervencije trećih strana.

I finasterid i dutasterid pripadaju skupini lijekova 5-ARI. Kao takvi, oba inhibiraju 5-alfa-reduktazu tipa II (5-AR), čime se smanjuje pretvorba testosterona u DHT. U pregledu se također navodi da 5-ARI može imati ulogu u neuropsihijatrijskim nuspojavama mijenjanjem neuroaktivnih steroida i njihovih metabolita. Međutim, neuropsihijatrijski učinci skupine lijekova 5-ARI još nisu u potpunosti okarakterizirani.

Na temelju nekliničkih podataka pregledanih u kontekstu ovog postupka nije bilo moguće donijeti zaključke. Nalazi u ispitivanjima su nedosljedni, a s obzirom na korištene velike doze (veće od najveće preporučene dnevne doze za ljude) i neoralni put primjene, klinička relevantnost i prenosivost tih rezultata na ljude ostaju ograničene i neizvjesne.

Djelotvornost lijekova koji sadrže finasterid i dutasterid u odobrenim indikacijama smatra se dobro utvrđenom i u ovom postupku nije dovedena u pitanje. Djelotvornost je prethodno dokazana u više ispitivanja i tijekom ovog pregleda nisu utvrđeni novi podatci o djelotvornosti.

Na temelju podataka o sigurnosti primjene navedenih u nastavku, doneseni su zaključci za svaku tvar i put primjene, što je dovelo do ukupne procjene omjera koristi i rizika za svaku formulaciju.

### **Lijekovi koji sadrže finasterid od 1 mg, za oralnu primjenu**

Na temelju pregleda podataka o sigurnosti primjene u kliničkim ispitivanjima za finasterid od 1 mg za oralnu primjenu nije bilo prijavljenih štetnih događaja povezanih sa samoubojstvom.

Od 739 slučajeva identificiranih u sustavu EudraVigilance (EV) i za finasterid i za dutasterid, analizom EV-a utvrđeno je 313 slučajeva koji uključuju samo oralni finasterid (u dozi od 1 mg, 5 mg ili s neodređenom jačinom). Povezanost je u 15 slučajeva ocijenjena kao vjerojatna, pri čemu je 14 od tih slučajeva prijavljeno za finasterid u dozi od 1 mg, uključujući jedan smrtni slučaj. Pozitivan *dechallenge* utvrđen je u 11 slučajeva koji su uključivali finasterid u dozi od 1 mg. Osim toga, u 298 slučajeva koji su uključivali oralni finasterid (u dozi od 1 mg, 5 mg ili s neodređenom jačinom) povezanost je ocijenjena kao moguća, uključujući 248 tih slučajeva u kojima je prijavljena primjena finasterida u dozi od 1 mg. Smatra se da ti nalazi govore u prilog uzročno-posljedičnoj vezi između oralnog finasterida i suicidalnih misli. Stoga je PRAC potvrdio uzročno-posljedičnu vezu između oralnog finasterida i suicidalnih misli, a potomje bi se trebalo uključiti kao nuspojava lijeka u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg za oralnu primjenu s učestalošću „nije poznata”. PRAC primjećuje da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg za oralnu primjenu već sadrže upozorenje o promjenama raspoloženja, uključujući suicidalne misli.

U literaturi su ispitivanja upućivala na povećani rizik od samoubojstva pri primjeni finasterida u dozi od 1 mg. Međutim, zbog znatnih ograničenja nije bilo moguće donijeti konačne zaključke.

U pogledu čimbenika rizika koji bi mogli povećati rizik od razvoja suicidalnih misli i suicidalnih ponašanja, pregled znanstvene literature nije omogućio nikakve konačne zaključke. Međutim, na temelju dostupnih podataka iz literature o MAA-u zajedno s podacima iz analize EV-a, nalazi upućuju na to da seksualna disfunkcija može doprinijeti pojavi suicidalnih misli u nekih bolesnika liječenih

finasteridom za indikaciju MAA-a. Stoga je PRAC zaključio da se ta informacija treba uvrstiti u informacije o lijeku za te lijekove.

PRAC primjećuje da je većina prijavljenih slučajeva suicidalnih misli zabilježena nakon liječenja finasteridom za MAA, unatoč znatno većoj izloženosti zbog liječenja BPH-a. Kako bi se povećala svijest među bolesnicima, PRAC je preporučio uvođenje kartice za bolesnike koja će biti dostupna u pakiranju radi informiranja bolesnika o rizicima od promjena raspoloženja i od pojave suicidalnih misli (što je već navedeno u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže finasterid u dozi od 1 mg za oralnu primjenu), kao i o seksualnoj disfunkciji koja može doprinijeti tim reakcijama, te radi pružanja uputa o odgovarajućem postupanju u slučaju njihove pojave.

PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg za oralnu primjenu i dalje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene te uz primjenu mjera minimizacije rizika, kako je prethodno opisano.

### **Lijekovi koji sadrže finasterid od 5 mg, za oralnu primjenu**

Na temelju pregleda podataka o sigurnosti primjene u kliničkim ispitivanjima za finasterid od 5 mg nije bilo prijavljenih štetnih događaja povezanih sa samoubojstvom.

Iz analize EV-a povezanost je ocijenjena kao vjerojatna u 15 slučajeva koji uključuju samo oralni finasterid, uključujući jedan slučaj prijavljen s finasteridom od 5 mg. U jednom slučaju u kojem je prijavljen *dechallenge* za finasterid od 5 mg u liječenju BPH-a povezanost je utvrđena kao vjerojatna. Od 298 slučajeva koji su uključivali oralni finasterid (u dozi od 1 mg, 5 mg ili s neodređenom jačinom) u kojima je povezanost ocijenjena kao moguća, u 15 slučajeva prijavljena je primjena finasterida u dozi od 5 mg. Smatra se da ti nalazi govore u prilog uzročno-posljedičnoj vezi između oralnog finasterida i suicidalnih misli. Stoga je PRAC potvrdio uzročno-posljedičnu vezu između oralnog finasterida i suicidalnih misli, a potonje bi se trebalo uključiti kao nuspojava lijeka u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže finasterid od 5 mg za oralnu primjenu s učestalošću „nije poznata”. PRAC primjećuje da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže finasterid od 5 mg za oralnu primjenu već sadrže upozorenje o promjenama raspoloženja, uključujući suicidalne misli.

U ispitivanjima povezanim s BPH-om iz literature nije utvrđen povećani rizik od samoubojstva uz primjenu finasterida od 5 mg, osim u jednom ispitivanju koje je uključivalo korisnike finasterida za liječenje i MAA-a i BPH-a te je prijavljeno postojanje rizika od samoubojstva uz navođenje objedinjenih stopa. Međutim, ograničeni podatci iz studije o riziku od samoubojstva nisu omogućili donošenje zaključaka o snazi dokaza. Manji rizik od pojave suicidalnih misli uočen u bolesnika koji su uzimali finasterid u dozi od 5 mg u usporedbi s onima koji su uzimali finasterid u dozi od 1 mg i dalje nije objašnjen na temelju pregledane literature.

Nisu utvrđeni konkretni dokazi za finasterid od 5 mg u fiksnoj dozi koja sadrži kombinaciju s tadalafilom ili tamsulozinom za oralnu primjenu. Budući da su ti kombinirani lijekovi s fiksnom dozom odobreni za istu indikaciju kao monokomponentni lijek finasterid od 5 mg, za njih bi trebale vrijediti iste preporuke.

PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže finasterid od 5 mg za oralnu primjenu i dalje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene, kako je prethodno opisano.

### **Lijekovi koji sadrže dutasterid, za oralnu primjenu**

Iako su u kliničkim ispitivanjima s dutasteridom i dutasteridom u fiksnoj dozi koja sadrži kombinaciju s tamsulozinom zabilježene nuspojave povezane sa suicidalnošću, nije utvrđena neravnoteža u događajima povezanim sa suicidalnošću u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo ili drugi usporedni lijek.

Od 739 slučajeva identificiranih u analizi EV-a i za finasterid i za dutasterid, samo je jedan slučaj prijavljen s dutasteridom u kojem je povezanost ocijenjena kao vjerojatna. Osim toga, u 12 slučajeva povezanost dutasterida i suicidalnih misli ocijenjena je kao moguća, a jedan od tih slučajeva uključivao je uporabu i dutasterida i finasterida.

U pogledu literature, nisu utvrđeni podatci koji upućuju na povećani rizik od samoubojstva povezan s dutasteridom.

Na temelju podataka pregledanih u postupku PRAC nije utvrdio dostatne dokaze o povezanosti suicidalnih misli i lijekova koji sadrže dutasterid. Međutim, s obzirom na zajednički mehanizam djelovanja lijekova koji pripadaju skupini lijekova 5-ARI, PRAC se složio da upozorenje koje se odnosi na potencijalni rizik od promjena raspoloženja, uključujući depresivno raspoloženje, depresiju i, rjeđe, suicidalne misli, treba uvrstiti kao mjeru opreza u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže dutasterid.

Nisu prikupljeni konkretni dokazi za dutasterid u fiksnoj dozi koja sadrži kombinaciju s tamsulozinom za oralnu primjenu. Budući da su ti lijekovi odobreni za istu indikaciju kao i monokomponentni lijek dutasterid, za njih bi trebale vrijediti iste preporuke.

PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže dutasterid za oralnu primjenu i dalje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene, kako je prethodno opisano.

### **Lijekovi koji sadrže finasterid, za primjenu na koži**

Nisu utvrđeni relevantni podatci iz literature o riziku od pojave suicidalnih misli i ponašanja pri primjeni topikalnog finasterida.

Osim toga, u analizi EV-a nisu utvrđeni slučajevi u kojima je povezanost finasterida za topikalnu primjenu u monoterapiji (tj. bez finasterida za oralnu primjenu kao ometajućeg čimbenika) i suicidalnih misli ocijenjena kao moguća ili vjerojatna, a u kliničkim i nekliničkim ispitivanjima nisu prijavljeni nikakvi štetni događaji povezani sa samoubojstvom.

Podatci iz literature pokazali su manju sistemsku izloženost u usporedbi s finasteridom za oralnu primjenu, iako se time ne isključuje u potpunosti rizik od sistemskih nuspojava lijeka. PRAC primjećuje da informacije o lijekovima koji sadrže finasterid za primjenu na koži već uključuju upozorenje koje se odnosi na promjene raspoloženja povezane s primjenom finasterida u dozi od 1 mg za oralnu primjenu, uključujući suicidalne misli, kao i mogućnost sistemske izloženosti pri uporabi finasterida za topikalnu primjenu. S obzirom na nedostatak dokaza kojima bi se potvrdila uzročno-posljedična veza između topikalnog finasterida i rizika od pojave suicidalnih misli te na postojeće upozorenje u informacijama o lijeku koje se odnosi na rizike od promjena raspoloženja povezane s primjenom oralnog finasterida, PRAC se složio da se smatra da nije potrebno ažuriranje informacija o lijeku za finasterid za primjenu na koži.

PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže finasterid za primjenu na koži i dalje povoljan te da nisu potrebne izmjene informacija o lijeku na temelju podataka procijenjenih u postupku.

### **Svi lijekovi koji sadrže finasterid i dutasterid**

Dogovoreno je i pismo zdravstvenim radnicima (engl. *Direct healthcare professional communication*, DHPC), zajedno s planom komunikacije kako bi se relevantni zdravstveni radnici obavijestili o novim mjerama za smanjenje rizika od suicidalnih misli za lijekove koji sadrže finasterid i dutasterid.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da,

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka o lijekovima koji sadrže finasterid i dutasterid.
- PRAC je pregledao dostupne podatke koji se odnose na suicidalne misli i ponašanja povezanih s primjenom lijekova koji sadrže finasterid i dutasterid. To je uključivalo odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku, podatke iz kliničkih ispitivanja, spontanijh prijava i iz literature, nekliničke podatke kao i intervencije trećih strana.
- Na temelju ocijenjenih slučajeva suicidalnih misli ili suicidalnih ponašanja prijavljenih pri primjeni oralnog finasterida, PRAC je potvrdio uzročno-posljedičnu vezu između oralnog finasterida i suicidalnih misli. U skladu s tim, pojavu suicidalnih misli treba uvrstiti kao nuspojavu lijeka u informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg ili finasterid od 5 mg za oralnu primjenu.
- PRAC primjećuje da informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg ili finasterid od 5 mg za oralnu primjenu već uključuju upozorenje o promjenama raspoloženja, uključujući suicidalne misli.
- PRAC je zaključio da seksualna disfunkcija (poznata nuspojava finasterida) može imati potencijalnu ulogu u pojavi suicidalnih misli u nekih bolesnika koji se liječe finasteridom od 1 mg za oralnu primjenu te je preporučio da se to uključi u informacije o lijeku za te lijekove.
- PRAC nije utvrdio dostatne dokaze kojima bi se suicidalne misli povezale s lijekovima koji sadrže dutasterid. Međutim, na temelju zajedničkog mehanizma djelovanja lijekova koji pripadaju skupini lijekova koji se zovu inhibitori 5-alfa reduktaze, PRAC se složio da upozorenje koje se odnosi na potencijalni rizik od promjena raspoloženja, uključujući depresivno raspoloženje, depresiju i, rjeđe, suicidalne misli, treba uvrstiti kao mjeru opreza u informacije o lijeku za lijekove koji sadrže dutasterid za oralnu primjenu.
- PRAC primjećuje da je većina slučajeva suicidalnih misli zabilježena nakon liječenja finasteridom za androgenu alopeciju, unatoč znatno većoj izloženosti zbog liječenja benigne hiperplazije prostate. PRAC je stoga preporučio da se u pakiranju dostavi kartica za bolesnike o lijekovima koji sadrže finasterid od 1 mg za oralnu primjenu kako bi se bolesnike obavijestilo o rizicima od promjene raspoloženja kao i od seksualne disfunkcije koja može doprinijeti tim reakcijama te kako bi se pružile upute o odgovarajućem postupanju u slučaju pojave tih reakcija. Tu je dodatnu mjeru minimizacije rizika potrebno prikazati u planu upravljanja rizicima.
- PRAC nije utvrdio dostatne dokaze kojima bi se suicidalne misli povezale s lijekovima koji sadrže finasterid za primjenu na koži, što bi dovelo do ažuriranja postojećeg upozorenja o promjenama raspoloženja.

S obzirom na navedeno Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg, finasterid od 5 mg ili dutasterid za oralnu primjenu i dalje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene te uz primjenu mjera minimizacije rizika, ovisno o slučaju.

Odbor stoga preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže finasterid od 1 mg, finasterid od 5 mg ili dutasterid za oralnu primjenu.

Odbor također smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže finasterid za primjenu na koži i dalje povoljan te preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

## **Stajalište CMDh-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s PRAC-ovim općim zaključcima i razlozima za preporuku.

### ***Opći zaključak***

Slijedom toga, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg, finasterid od 5 mg ili dutasterid za oralnu primjenu i dalje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene te uz primjenu mjera minimizacije rizika i uvjeta, ovisno o slučaju. Stoga CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet za lijekove koji sadrže finasterid od 1 mg, finasterid od 5 mg ili dutasterid za oralnu primjenu.

CMDh također smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže finasterid za primjenu na koži i dalje povoljan te preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.